



**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

**TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA**

**Título:** Evaluación de la eficiencia de la Risperidona Inyectable de Larga Duración en el Área Sanitaria de Vigo.

**Autora:** Rodríguez Araújo, Sandra

**Tutor:** Carrera Machado, Homero Indalecio

**Cotutor 1:** Olivares Diez, José Manuel

**Cotutora 2:** Rivera Baltanás, Tania

**Departamentos:** Psiquiatría, Radiología y Salud Pública

**Curso académico:** 2019-2020

**Convocatoria:** Junio 2020



## RESUMEN

**Introducción:** La esquizofrenia es un trastorno mental grave que empeora la calidad de vida de los pacientes. Los antipsicóticos constituyen el tratamiento fundamental de la enfermedad, existiendo las formulaciones orales y las depot. El Risperdal Consta (RC) es un antipsicótico inyectable de acción larga que mejora la calidad de vida de los pacientes que sufren esta dolencia.

**Objetivos:** Describir y analizar la eficacia clínica y el coste sanitario que conlleva el RC en una muestra de pacientes del área sanitaria de Vigo.

**Metodología:** Estudio observacional, retrospectivo y comparativo entre un grupo de pacientes antes y después de la introducción de RC. Se analizan datos demográficos y variables 3 años antes, al primer mes y al año de la introducción de RC en aquellos pacientes que previamente estuviesen a tratamiento con antipsicóticos orales.

**Resultados:** Se estudian 20 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. La duración media de la enfermedad fue de 12,15 ( $\pm$  4,67) años, la mínima de 3 años y la máxima de 15 años. Se detectó una disminución significativa de los síntomas esquizofrénicos evaluados por la escala PANSS. Encontramos variabilidad de eventos adversos entre los periodos temporales de tratamiento. El RC permite disminuir el gasto y el uso de recursos de la sanidad pública.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes presentan un elevado grado de satisfacción con la nueva formulación y una mejora de la calidad de vida. El RC es un fármaco bien tolerado por los pacientes logrando así una buena adherencia al tratamiento y un mejor pronóstico. RC puede lograr reducir el uso concomitante con otros fármacos.

**Palabras clave:** esquizofrenia, antipsicóticos, risperidona, depot, risperdal consta, efectos adversos, adherencia terapéutica.

## RESUMO

**Introdución:** A esquizofrenia é un trastorno mental grave que empeora a calidade de vida dos pacientes. Os antipsicóticos constitúen o tratamento fundamental da enfermidade, existindo as formulacións orais e as depot. O Risperdal Consta (RC) é un antipsicótico inxectable de acción longa que mellora a calidade de vida dos pacientes que sufren esta doenza.

**Obxectivos:** Describir e analizar a eficacia clínica e o custo sanitario que conleva o RC nunha mostra de pacientes da Área Sanitaria de Vigo.

**Metodoloxía:** Estudo observacional, retrospectivo e comparativo entre un grupo de pacientes antes e despois da introdución de RC. Analízanse datos demográficos e variables 3 anos antes, ao primeiro mes e ao ano da introducción de RC naqueles pacientes que previamente estivesen a tratamento con antipsicóticos orais.

**Resultados:** Estúdanse 20 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. A duración media da enfermidade foi de 12,15 ( $\pm$  4,67) anos, a mínima de 3 anos e a máxima de 15 anos. Detectouse unha diminución significativa dos síntomas esquizofrénicos avaliados pola escala PANSS. Encontramos variabilidade de eventos adversos entre os períodos temporais de tratamento. O RC permite diminuír o gasto e o uso de recursos da sanidade pública.

**Conclusións:** A maioría dos pacientes presentan un elevado grao de satisfacción coa nova formulación e unha mellora da calidade de vida. O RC é un fármaco ben tolerado polos pacientes logrando así unha boa adherencia ao tratamento e un mellor pronóstico. RC pode lograr reducir o uso concomitante con outros fármacos.

**Palabras clave:** esquizofrenia, antipsicóticos, risperidona, depot, risperdal consta, efectos adversos, adherencia terapéutica.

## ABSTRACT

**Background:** Schizophrenia is a serious mental disorder that worsens the quality of life of patients. Antipsychotics are the fundamental treatment of the disease, with oral and depot formulations. Risperdal Consta (RC) is a long-acting injectable antipsychotic that improves the quality of life of patients suffering from this disease.

**Objectives:** To describe and analyze the clinical efficacy and healthcare cost of RC in a sample of patients from the Vigo healthcare area.

**Materials and methods:** Observational, retrospective and comparative study between a group of patients before and after the introduction of RC. Demographic and variable data were analyzed three years before, in the first month and one year after the introduction of RC in those patients who were previously taking oral antipsychotics.

**Results:** Twenty patients diagnosed with schizophrenia were studied. The average duration of the disease was 12.15 ( $\pm$  4.67) years, the minimum of 3 and the maximum of 15 years. A significant decrease of the schizophrenic symptoms evaluated by the PANSS scale was detected. We found variability of adverse events between the temporary treatment periods. The RC allows to reduce the expense and use of public health resources.

**Conclusions:** Most of the patients show a high degree of satisfaction with the new formulation and an improvement in the quality of life. RC is a drug well tolerated by patients, thus achieving good adherence to treatment and a better prognosis. RC can reduce concomitant use with other drugs.

**Key words:** schizophrenia, disorder, drug, antipsychotic, depot, risperdal consta (RC), risperidone, adverse effect, therapeutic adherence.



# ÍNDICE

Resumen.

Índice.

## **1 Introducción.**

1.1 Definición y etiopatogenia

1.1.1 Hipótesis del neurodesarrollo anormal.

1.1.2 Hipótesis neurodegenerativa.

1.2 Clasificación y subtipos de esquizofrenia.

1.3 Epidemiología.

1.4 Diagnóstico.

1.5 Tratamiento.

## **2 Justificación y objetivos.**

## **3 Material y métodos.**

3.1 Diseño.

3.2 Población de estudio.

3.3 Criterios de inclusión en el estudio.

3.4 Criterios de exclusión en el estudio.

3.5 Variables en el estudio.

3.5.1 Variables sociodemográficas.

3.5.2 Variables clínicas.

3.6 Procedimiento.

3.7 Análisis de datos.

3.8 Protección de datos confidencialidad y aspectos éticos.

3.9 Limitaciones del estudio.

**4 Resultados.**

**5 Discusión.**

**6 Conclusiones.**

**7 Bibliografía.**





# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 DEFINICIÓN Y ETIOPATOGENIA.

La esquizofrenia es un trastorno mental grave caracterizado por un conjunto de síntomas que afectan al pensamiento, las emociones y al comportamiento (1).

Los síntomas característicos de la esquizofrenia constituyen todo un compendio de disfunciones cognitivas, conductuales y emocionales, pero ningún síntoma específico es patognomónico de este trastorno.

En la esquizofrenia se diferencian dos grandes grupos de síntomas los positivos y negativos (2). Síntomas positivos asociados al curso de la esquizofrenia: Alucinaciones (auditivas, cenestésicas, olfatorias, visuales), delirios (delirio de persecución, de culpa, de grandeza, religioso, somático, de control, de lectura del pensamiento, de robo, etc.), comportamiento extravagante (vestimenta y apariencia, comportamiento social y sexual, comportamiento agresivo y agitado), trastornos formales del pensamiento de tipo positivo (descarrilamiento, tangencialidad, incoherencia, distraibilidad). Síntomas negativos asociados a la esquizofrenia: Afecto embotado (expresión facial inmutable, movimientos espontáneos disminuidos, escaso contacto visual, incongruencia afectiva, ausencia de inflexiones vocales), alogia (pobreza del lenguaje, pobreza del contenido del lenguaje, bloqueo, latencia de respuesta incrementada), abulia-apatía (aseo e higiene, anergia física) anhedonia-insociabilidad (intereses o actividades recreativas, actividad e interés sexual, capacidad para sentir intimidad y proximidad, relaciones con amigos), atención alterada.

Para entender mejor este concepto tenemos que contextualizar las fases del cuadro clínico de la esquizofrenia (2).

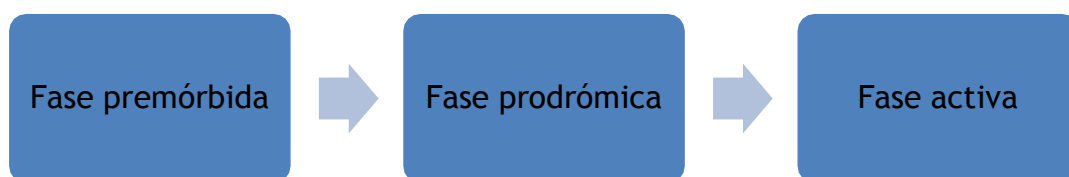


Gráfico 1. Fases del cuadro clínico de la esquizofrenia.

**Fase premórbida.** No siempre presente. En la historia premórbida típica, los pacientes han tenido una personalidad previa esquizoide (reservada, pasiva o introvertida) o esquizoatípica (aspecto extravagante, cogniciones distorsionadas, pensamiento mágico).

**Fase prodrómica.** Suele tener una duración de meses, a veces, años antes de desarrollarse el primer episodio psicótico. En esta fase son típicos los signos y síntomas premórbidos como son los cambios del comportamiento, pasividad, lenguaje no común, desorganización en el día

a día en cuanto a actividades como comer o dormir, descuido en la higiene corporal, ideas estrafalarias, déficits de la concentración a la hora de realizar alguna actividad que así la requiera, aislamiento social, etc.

**Fase de crisis o primer episodio psicótico.** La identificación del primer episodio, muy a menudo, aparece en edades tempranas de la persona (adolescencia y edad adulta temprana). Observamos en esta fase síntomas positivos y negativos (explicados anteriormente).

Desde el punto de vista de la etiopatogenia, la causa específica se desconoce. La esquizofrenia es una enfermedad poligénica y multifactorial que se evidencia por una serie de sustratos biológicos como son: las alteraciones de la estructura encefálica (aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales, atrofia cortical cerebral, reducción de estructuras cerebrales importantes como el hipocampo anterior entre otras), excesiva actividad del circuito dopaminérgico mesolímbico alterándose consecuentemente la dopamina y el glutamato y factores de riesgo genético (3).

### **1.1.1 Hipótesis del neurodesarrollo anormal.**

Bien aceptada por los científicos debido a sus numerosos estudios, en ella se recogen los factores que dan como resultado una alteración del desarrollo normal y que podrían explicar este trastorno.

Dicha hipótesis hace referencia al daño que causan los factores externos medioambientales sobre el desarrollo cerebral normal, existiendo un primer impacto de un factor lesivo y un segundo impacto del mismo o de otro factor externo. La acción del primer impacto altera en cierta medida el desarrollo neurológico normal desencadenando un estado de vulnerabilidad susceptible al impacto tardío o posterior. Este factor lesivo posterior será el que provoque la enfermedad (4–6).

Según esta teoría el individuo ya posee unas características biológicas previas que hace que sumados a los factores externos se desencadene la patología (4–6).

Esta teoría se basa en la presencia de alteraciones tanto prenatales como perinatales, diferencias en el coeficiente intelectual, o la existencia de anormalidades genéticas, que, al interaccionar con ciertos factores medioambientales, desencadenan en algún momento del desarrollo el trastorno esquizofrénico (4).

En cuanto a las alteraciones prenatales y perinatales hablamos de madres que durante el embarazo han padecido un proceso infeccioso como la rubéola, por otro lado, la estación de nacimiento parece influir en el desarrollo posterior de esquizofrenia siendo la primavera y el invierno las estaciones más prevalentes (7,8).

Las complicaciones obstétricas parecen tener especial relevancia ya que los individuos que padecen alguna dificultad durante el parto como la hipoxia, una cesárea complicada, la prematuridad o la incompatibilidad del Rh han manifestado el trastorno esquizofrénico (9,10).

Diferencias en el coeficiente intelectual. Existen estudios donde se manifiesta mayor frecuencia de ciertos retrasos del desarrollo infantil y un menor funcionamiento social y de inteligencia general en los niños que desarrollaron posteriormente esquizofrenia (11–14).

Genética y ambiente. Se han investigado sobre numerosas asociaciones entre la esquizofrenia y algunos genes. La **neuroregulina-1 (NRG1)** participa en la migración neuronal, mielinización y sinaptogénesis, por lo que es considerado uno de los reguladores del neurodesarrollo (15–17).

La **disbindina** se ha relacionado con el desarrollo del hipocampo y la organización de vías de desarrollo de la sinapsis y con proteínas involucradas en el desarrollo neural (18).

Los alelos del gen **DISC 1** asociados con esta condición parecen predisponer a la aparición de alteraciones en la función e integridad neuronal consecuentemente interfiriendo en el neurodesarrollo (19).

Otros genes que se han visto implicados son los de la **prolina deshidrogenasa** (17,20) y el **regulador de la proteína G señalización-4 (RGS4)** (11). Esta variedad de genes refleja como la esquizofrenia no está codificada por la expresión de un único gen (21)

Así mismo, uno de los más relevantes en cuanto a la alteración del neurodesarrollo es el **BNDF**, la reducción del **factor neurotrófico derivado del cerebro** (BNDF) en el sistema nervioso central, que varios estudios sugieren puede afectar la eficiencia sináptica y conectividad en la esquizofrenia (22). El BDNF es una neurotrofina que regula la supervivencia neuronal, diferenciación y crecimiento durante el desarrollo neuronal con importante efecto en la neurogénesis y neuroplasticidad. Su actividad es importante en los procesos cognitivos y memoria en la materia cerebral (23–25). En cuanto al componente ambiental hablamos de factores psicosociales, biológicos y físicos experimentados por el individuo desde el momento de la concepción.

Además, el estrés, el abuso de drogas como el cannabis y otros tóxicos, situaciones complejas durante la infancia y la adolescencia son condiciones que pueden desencadenar un estado mental alterado en sujetos vulnerables (25–27).

### 1.1.2 Hipótesis neurodegenerativa.

Existen menos estudios de esta hipótesis con respecto a la anterior. En ella se explican una serie de variables como son el desajuste de la neurotransmisión por alteraciones químicas y el hecho de que la medicación con antipsicóticos frene el avance de la patología.

Una de las variables sobre las que se apoya esta hipótesis es la de la dopamina siendo ésta la más relevante ya que participa en procesos de proliferación, migración, estrés oxidativo y demás produciendo la neurodegeneración (28). También participan otros neurotransmisores como son la serotonina, la noradrenalina, el glutamato, etc. Algunos estudios relacionan la esquizofrenia con este neurotransmisor, la dopamina.

El desarrollo de la sintomatología en la esquizofrenia se debe a una hiperactividad funcional del sistema dopaminérgico a nivel cerebral o a una elevada sensibilidad a este

neurotransmisor. Por tanto, la mayoría de los fármacos que hoy en día se utilizan para este trastorno bloquean los receptores dopaminérgicos, frenando por tanto la sintomatología de la enfermedad.

Se han sumado a esta hipótesis de la neurodegeneración estudios sobre los que se habla de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Éstos participan en la neurotransmisión del glutamato y se cree que una disfunción en estos receptores genera una sintomatología prácticamente igual a la sufrida por pacientes esquizofrénicos.

Ambas variables tanto la dopaminérgica como la de los receptores NMDA están íntimamente relacionadas, ya que una hipofunción de estos receptores podría causar la hiperactividad funcional del sistema dopaminérgico y, al contrario, la administración de fármacos frenadores de la dopamina parece contribuir a la función anormal de los receptores NMDA (4,29).

La hipofunción de receptores NMDA apoya la idea de la neurodegeneración ya que se produce la muerte neuronal inducida por una excesiva liberación de glutamato, siendo este un neurotransmisor que es capaz de excitar a cualquier neurona cerebral, e hiperactivación de los receptores, esto se conoce como excitotoxicidad (29,30).

## 1.2 CLASIFICACIÓN Y SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA.

En la actualidad existen dos grandes manuales para clasificar los trastornos mentales, el DSM-V que está realizado por la Asociación Americana de Psiquiatría y el CIE-10, manual de la Clasificación Internacional de las Enfermedades.

En el DSM-V la esquizofrenia está ubicada en el capítulo “espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos” en este capítulo también se recogen el trastorno esquizoatípico de la personalidad, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno psicótico inducido por sustancias/fármacos, el trastorno psicótico breve y demás.

En la CIE-10 se encuentra en el capítulo “esquizofrenia, trastorno esquizoatípico y trastornos de ideas delirantes”.

En relación a los subtipos de esquizofrenia, en la anterior versión del DSM-IV, sí que se diferenciaban 5 subtipos siendo estos el paranoide, el desorganizado, el catatónico, el indiferenciado y el residual, sin embargo, en la vigente edición, el manual DSM-V, se eliminan estos subtipos. En la CIE-10 se hablan de más subtipos en relación a la DSM.

El manual CIE-10 clasifica la esquizofrenia en los siguientes subtipos (31):

**F20.0 Tipo paranoide.** Tipo de esquizofrenia donde predominan los delirios, a menudo paranoides, acompañados frecuentemente de alucinaciones auditivas y de otras alteraciones perceptivas.

**F20.1 Esquizofrenia hebefrénica.** Forma de esquizofrenia donde predominan cambios afectivos acompañados de ideas delirantes y alucinaciones transitorias. Es frecuente un comportamiento irresponsable y los manierismos. El pensamiento no está organizado y el

discurso no es coherente. Tendencia al aislamiento social. El pronóstico no es bueno porque el desarrollo de la sintomatología “negativa” suele ser de inicio rápido. Suele diagnosticarse en personas jóvenes entre los 15 y los 25 años.

**F20.2 Esquizofrenia catatónica.** Tipo de esquizofrenia en el que predominan las alteraciones psicomotoras llegando a pasar de un estado de estupor a su extremo, la hipercinesia, o del negativismo pasando a su extremo, un estado de obediencia automática. Estas actitudes pueden manifestarse durante períodos prolongados de tiempo. Una característica muy importante de este subtipo es la presencia de excitación intensa.

**F20.3 Esquizofrenia indiferenciada.** Tipo de esquizofrenia en el que los estados psicóticos no cumplen los criterios de los subtipos anteriores, sino que están presentes los síntomas generales de la esquizofrenia. Estos síntomas generales serán explicados en el apartado de diagnóstico.

**F20.4 Depresión postesquizofrénica.** En este subtipo nos encontramos con un episodio depresivo que se puede prolongar en el curso subsiguiente de una enfermedad esquizofrénica. Alguna de la sintomatología tanto “positiva” como “negativa” puede estar aún presente, pero no es lo relevante de la clínica.

**F20.5 Esquizofrenia residual.** Estado crónico del curso de la enfermedad esquizofrénica donde hay un avance, desde un estadio inicial a un estadio final de la enfermedad, de sintomatología “negativa” y de deterioro importante pero no necesariamente de forma irreversible.

**F20.6 Esquizofrenia simple.** Poco frecuente. Caracterizada por un empobrecimiento social que puede conducir a vagabundear, encerrarse en sí mismo, perder la iniciativa a llevar a cabo acciones futuras. No se evidencian alucinaciones ni ideas delirantes.

**F20.8 Otras esquizofrenias.** Incluye la esquizofrenia cenestopática, el trastorno esquizofreniforme sin especificación y la psicosis esquizofrenoide sin especificación.

**F20.9 Esquizofrenia sin especificación.**

### **1.3 EPIDEMIOLOGÍA.**

Según la OMS la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo, se estima en un 20-40/100.000/año. La prevalencia a lo largo de la vida de un individuo parece ser a un 0.7% aunque se han estudiado variaciones según el grupo étnico, según el país y origen. Se asocia una mayor incidencia en zonas urbanas con un nivel socioeconómico bajo e inmigración (31).

Es más frecuente en hombres, existiendo 12 millones de afectados frente a los 9 millones de mujeres que la padecen. En cuanto a los varones, suele iniciarse en el intervalo de edad de entre 15 a 30 años siendo estos más precoces no solo en la edad sino también que manifiestan sintomatología “negativa” y una mayor duración de la enfermedad siendo estos factores de peor pronóstico en contraposición con las mujeres (31).

Es importante destacar la probabilidad que existe de suicidios en esta enfermedad que se sitúa entorno a un 5-6% que llevan a cabo el fallecimiento por suicidio, alrededor de un 20% lo intenta al menos en una ocasión y muchos otros tienen el pensamiento de suicidio (32).

Si comparamos este riesgo en hombres y en mujeres tenemos que decir que en varones el riesgo se mantiene alto a lo largo de todo el transcurso de la enfermedad (32).

También este riesgo será elevado en pacientes que consuman o tengan dependencia de tóxicos (alcohol, cocaína, cannabis, entre otras drogas) entorno a un 49.3% (33).

#### **1.4 DIAGNÓSTICO.**

Para hacer el diagnóstico de esquizofrenia tenemos que tener en cuenta la historia del paciente, las características que nos aporta el cuadro clínico, evaluar sus antecedentes y sus factores de riesgo, así como descartar otras causas que puedan causar sus síntomas.

En todas las clasificaciones para el diagnóstico de esta patología se resalta que la sintomatología no sea causada por el abuso de sustancias tóxicas, lesiones orgánicas a nivel cerebral u otras patologías. También es muy importante conocer y realizar un buen diagnóstico diferencial.

Los criterios dados por el **DSM-V** para el diagnóstico de esquizofrenia son los siguientes:

Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

Delirios.

Alucinaciones.

Discurso desorganizado.

Comportamiento catatónico (muy desorganizado).

Síntomas negativos.

Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio.

Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. En este período se han de incluir al menos un mes de síntomas que cumplan el criterio A y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales (durante éstos, los signos se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el criterio A presentes de forma atenuada).

Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente de los síntomas de fase activa o 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de la fase activa.

El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (drogas o medicamentos) o a otra afección médica.

Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio de la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Los criterios que expone el **CIE-10** son los siguientes:

G1. Al menos uno de los síndromes, síntomas o signos incluidos en el apartado 1, o al menos dos de los síntomas y signos incluidos en 2 deben estar presentes la mayor parte del tiempo durante un episodio de enfermedad psicótica de por lo menos un mes de duración.

Por lo menos uno de los siguientes:

Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento.

Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad, referidas claramente al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos, acciones o sensaciones específicas y percepciones delirantes.

Voces alucinatorias que comentan la propia actividad o que discuten entre sí acerca del enfermo u otro tipo de voces alucinatorias.

Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son propias de la cultura del individuo y que son completamente imposibles.

O al menos dos de los siguientes:

Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se presentan a diario durante al menos un mes, cuando se acompañan de ideas delirantes (fugaces o poco estructuradas) sin contenido afectivo claro, o cuando se acompañan de ideas sobrevaloradas persistentes.

Neologismos, interceptación o bloqueo del curso del pensamiento, que dan lugar a un discurso incoherente o irrelevante.

Conducta catatónica, tal como excitación, posturas características o flexibilidad cética, negativismo, mutismo y estupor.

Síntomas “negativos”, tales como marcada apatía, pobreza del discurso y embotamiento o incongruencia de las respuestas emocionales (estos síntomas no se deben a depresión o a medicación neuroléptica).

G2. Criterios de exclusión usados con más frecuencia:



Si el paciente también cumple criterios de un episodio maníaco o de un episodio depresivo, los criterios enumerados arriba en G1.1 y G1.2 deben satisfacerse antes del desarrollo del trastorno del humor.

El trastorno no es atribuible a una enfermedad orgánica cerebral, o a intoxicación, dependencia, o abstinencia de alcohol u otras drogas.

El CIE-10 no incluye el deterioro en su definición, también es importante saber que los criterios del mismo requieran un solo mes de sintomatología activa para el diagnóstico de esquizofrenia mientras que en el DSM-V se necesiten 6 meses (31).

El manual CIE-10 también clasifica las formas de evolución de los trastornos esquizofrénicos, se clasificará según las siguientes categorías: *continuo* (no hay remisión de la sintomatología psicótica durante el período), *episódico con defecto progresivo* (progresión de sintomatología “negativa” entre los episodios psicóticos), *episódico con defecto estable* (sintomatología “negativa” persistente, sin progresión entre los episodios psicóticos), *episódico remitente* (remisión completa entre los episodios psicóticos), *remisión incompleta*, *remisión completa*, *otra forma de evolución y curso de evolución indeterminada*, *período de observación breve*.

El DSM-V permite especificar la gravedad, por tanto, la gravedad actual del síntoma se realiza mediante una escala sobre 5 puntos en donde cero, es ausente y 4 es presente y grave (American Psychiatric Association, 2014).

Un aspecto muy relevante, como se ha mencionado anteriormente, es realizar un buen diagnóstico diferencial.

Por tanto, se explicarán los trastornos con lo que es posible hacer el diagnóstico diferencial detallados por la DSM-V (32).

Trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar con características psicóticas o catatónicas. La relación temporal entre la alteración de la psicosis y del ánimo es necesario para distinguir la esquizofrenia de estos dos cuadros, también es necesario establecer un balance de la gravedad de la sintomatología depresiva o maníaca. Debemos saber que en el caso de que las alucinaciones aparezcan solamente durante un episodio depresivo mayor o maníaco, haremos el diagnóstico de trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas.

Trastorno esquizoafectivo. En este caso necesitamos la existencia de un episodio depresivo mayor o maníaco deba presentarse de forma recurrente con sintomatología de la fase activa, también que los síntomas del estado anímico se mantengan durante la mayor parte del tiempo de los períodos activos.

Trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico breve. En este caso deberemos fijarnos en el tiempo de duración de cada cuadro, así mismo, en el trastorno esquizofreniforme la duración será menor a seis meses mientras que en el trastorno psicótico breve se necesita al menos la duración de un día, pero menor a un mes.

Trastorno delirante. Podemos distinguirlo de la esquizofrenia en cuanto a la ausencia de síntomas que caracterizan a la misma (sintomatología descrita en el criterio A del DSM-V).

Trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno dismórfico corporal. Deberemos distinguir estos dos cuadros de la esquizofrenia por las obsesiones y compulsiones, la preocupación por el olor corporal, los comportamientos repetitivos centrados en el cuerpo del individuo.

Trastorno por estrés postraumático. Debemos conocer este cuadro porque no es infrecuente la presencia de alucinaciones de algún momento puntual del pasado donde existió este episodio traumático. Por tanto, deberemos realizar el diagnóstico diferencial de un paciente que presente sintomatología equivalente a la reacción que puede suponer revivir un momento del episodio traumático.

Trastorno de la personalidad esquizoatípica, trastorno del espectro autista y otros trastornos mentales son los más relevantes para la realización del diagnóstico diferencial.

## **1.5 TRATAMIENTO.**

Los antipsicóticos constituyen la base del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. El 90% de los pacientes de entre 15 a 55 años están a tratamiento con antipsicóticos.

Todos tienen en común un mismo mecanismo de acción, aunque no es el único, actúan bloqueando a nivel central los receptores dopaminérgicos D2 (34), por tanto, son fármacos antidopaminérgicos.

Cuando el fármaco se encuentra en su concentración idónea, bloquea también los receptores de serotonina 5-HT<sub>2</sub> y con diferente sensibilidad también se bloquean otros como los noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos (35).

Para entender mejor estos fármacos es necesario hablar de la clasificación de los antipsicóticos, encontrándonos con los **antipsicóticos típicos (AT)** y **atípicos (AA)**.

**Antipsicóticos típicos (AT).** Son los más antiguos. Este grupo de fármacos poseen características similares entre ellos en cuanto a su mecanismo de acción antidopaminérgica y son caracterizados por su eficacia en el control de la sintomatología positiva, pero siendo poco eficaces para el control de los síntomas negativos.

Producen frecuentemente síntomas extrapiramidales (SEP) e hiperprolactinemia.

Podemos clasificarlos según sean antipsicóticos de baja potencia o sedativos (clorpromazina, tioridazina, etc) o de alta potencia o poco sedantes (haloperidol, flufenazina, trifluoperazina) (36).

**Antipsicóticos atípicos (AA).** Para hablar de este grupo debemos decir que la clozapina fue el fármaco que dio origen a este grupo de nuevo antipsicóticos. Estos fármacos aumentan en la corteza prefrontal los niveles de dopamina, actuando sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>, además son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, aunque en menor medida que los antipsicóticos típicos (AT) (35).

Los AA poseen unas propiedades diferentes si los comparamos con los antipsicóticos típicos (AT). Producen menos síntomas extrapiramidales (SEP) y de discinesia tardía, también tienden a mejorar la sintomatología negativa, el deterioro cognitivo, la prevención de recaídas, la capacidad funcional y mejoría de la calidad de vida.

En la actualidad este grupo lo constituyen 7 fármacos: clozapina, **risperidona**, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol y aripiprazol (36).

La risperidona, que es el fármaco en el que se centra este trabajo, es un bloqueador selectivo monoaminérgico que tiene una elevada afinidad por los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos. Como indicación para su prescripción sabemos que está indicado en el tratamiento de mantenimiento de paciente diagnosticados de esquizofrenia y que previamente estén estabilizados con antipsicóticos orales (37,38).

Este fármaco no está exento de producir reacciones adversas por lo que las más importantes son la sintomatología extrapiramidal como la discinesia tardía, las distonías, acatisia y el síndrome neuroléptico maligno (SNM) (39,40). Algunos estudios observaron que una elevada dosis de risperdal en comparación con una elevada dosis de otro antipsicótico atípico parece que el riesgo de efectos extrapiramidales es menor en el caso del risperdal (41).

En cuanto a la presentación farmacológica de estos fármacos están disponibles tanto para vía oral como vía intramuscular. Las formulaciones inyectables de liberación prolongada (ILP), clásicamente llamadas depot, son una formulación administrada por vía intramuscular. La utilización de las formas depot son cada vez más usadas en estos pacientes. Algunos estudios señalan que la utilización de antipsicóticos ILP en comparación con los orales reduce el riesgo de recaída y hospitalización (42–44).

Las formas depot le proporcionan comodidad al paciente en cuanto a la disminución del número de administraciones, obteniéndose mejor cumplimiento (45) y mejores resultados. Por tanto, la adherencia y la cumplimentación farmacológica son necesarias para alcanzar el efecto terapéutico deseado en estos pacientes. Las desventajas son que pueden presentarse problemas farmacocinéticos, mala tolerabilidad tanto local como sistémica y la falta de adherencia al tratamiento (46).

Es importante saber, centrándonos en la risperidona si nos preguntamos que vía de administración es la mejor o más segura podemos afirmar que algunos estudios concluyen que no hay evidencia suficiente para apoyar la superioridad de la risperidona depot sobre la oral (47).

Antes de comenzar el tratamiento con antipsicóticos depot hay que verificar que el paciente haya estado a tratamiento antipsicótico oral en los últimos 12 meses y haya tenido al menos una respuesta parcial de los síntomas positivos. Es recomendable iniciar el tratamiento con una pequeña dosis de prueba antes de comenzar con la dosificación recomendada, esta pequeña dosis será suficiente para ver si el paciente comienza con efectos adversos puesto que serán más duraderos que en la toma oral (48).

En el caso del risperdal tiene como efectos adversos: parkinsonismo, dificultad para quedarse o permanecer dormido, dolor de cabeza, aumento de los niveles de prolactina, aumento de peso, mareos, dolor abdominal, incontinencia urinaria, aumento de la presión arterial, erupción cutánea y demás (37).

Es necesario establecer un plan de cuidados del paciente esquizofrénico donde no solo se buscan medidas farmacológicas para paliar sus síntomas. Estas medidas son (48):

1. Tratamiento farmacológico (ya mencionado anteriormente) y Psicoterapéutico (Terapia cognitivo-conductual en la que se entrenan las habilidades sociales y rehabilitación cognitiva y terapia cognitiva indicada en la sintomatología psicótica persistente, especialmente las alucinaciones).

2. Toma de conciencia de su enfermedad y a responsabilizarse en su tratamiento. Es muy importante ayudar al paciente en este aspecto ya que muchas veces se presenta negación de la enfermedad y que consecuentemente conlleva el rechazo del tratamiento.

3. Preservar tanto la capacidad cognitiva como la adaptación del paciente. Estos dos aspectos pueden verse afectados por el tratamiento farmacológico y por los ingresos en unidades de psiquiatría de los pacientes.

4. Prevenir recaídas y su tratamiento si se producen.

5. Proporcionar el soporte emocional tanto del paciente como de su entorno familiar.

6. Adoptar medidas Psicoeducativas y Psicosociales. Así como aportar información, al paciente y a su familia, de medidas higiénico-dietéticas, riesgo que supone el consumo de tóxicos y que puedan llevarlo a la exclusión social.

7. Realizar un seguimiento que se prolongue durante toda la enfermedad del paciente. Este punto es muy importante ya que podemos prevenir el riesgo de recaída y en caso de que se produzca, detectarla y establecer un nuevo plan de tratamiento. Es necesario vigilar tanto la tolerancia al fármaco como observar si se produce algún efecto secundario que pueda interferir en la salud del paciente.

## 2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los antipsicóticos son una opción de tratamiento eficaz para pacientes con esquizofrenia. En la actualidad, existen numerosos inyectables de acción prolongada en el que se incluye la risperidona.

Una de las problemáticas en estos pacientes que sufren trastornos mentales graves es la adhesión al tratamiento, por tanto, los antipsicóticos de acción prolongada tienen la hipótesis de ofrecer ventajas clínicas con respecto a sus equivalentes orales.

Los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de imagen espejo dieron resultados equívocos y se centraron fundamentalmente en resultados económicos y no en clínicos.

Los principales objetivos del presente trabajo son:

- Conocer como está funcionando el uso de Risperdal Consta en nuestra población.
- Evaluar los datos recogidos de rutina para determinar la rentabilidad y los resultados clínicos del cambio de antipsicótico oral a Risperdal Consta.
- Evaluar la eficacia clínica utilizando las puntuaciones HoNOS (Health of the Nation Outcome Scale).
- Revisar la bibliografía referente a las diferencias en el uso de antipsicótico oral y depot, en concreto en el uso de la risperidona, en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.

## **3 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 DISEÑO.**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y comparativo entre un grupo de pacientes antes y después de la introducción de Risperdal Consta en aquellos que estuviesen previamente tomando antipsicóticos orales.

Se recogen y analizan datos demográficos y variables tres años antes a la introducción del Risperdal Consta, y la respuesta tras la primera dosis se evaluó al primer mes hasta un año.

### **3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Se estudian un total de 20 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia por la CIE-10 (bibliografía). A seguimiento en consultas externas de Psiquiatría del Hospital Álvaro Cunqueiro que pertenece al Complejo Hospitalario de Vigo (CHUVI) y que hubiesen comenzando el tratamiento con Risperdal Consta previo a marzo de 2019 para evaluar la respuesta al año de inicio del mismo.

Inicialmente la muestra fue de 35 pacientes de los cuales sólo fueron incluidos 20 de ellos, los restantes no cumplían los criterios de inclusión, bien por tener un diagnóstico distinto a la esquizofrenia o por haber comenzado más tarde el tratamiento a la fecha límite.

### **3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.**

Los criterios de inclusión fueron:

- Diagnóstico de esquizofrenia por la CIE-10.
- Inicio del tratamiento con Risperdal Consta previo a marzo de 2019.

### **3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO.**

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con un diagnóstico distinto a la esquizofrenia o no incluido por la CIE-10.
- Pacientes que hayan comenzado el tratamiento con Risperdal Consta después de marzo de 2019.
- Pacientes que hayan sido atendidos en hospitales y clínicas privadas por no tener acceso a los datos de sus historias clínicas.

### **3.5 VARIABLES DEL ESTUDIO.**

Las variables recogidas para poder realizar este trabajo fueron:

### **3.5.1 Variables sociodemográficas.**

Sexo, edad, situación laboral (estudiante, ama de casa, empleado a media jornada o completa, desempleado, jubilado, baja prolongada).

### **3.5.2 Variables clínicas.**

Fecha de diagnóstico de esquizofrenia, consumo de sustancias tóxicas (alcohol, tabaco, cannabis, heroína, estimulantes, metadona, sedantes sin prescripción médica, otros opiáceos, inhalantes, entre otros), eventos adversos tras la medicación, ideas autolíticas, conductas violentas.

3 años antes del comienzo de la primera inyección del fármaco: tratamiento (anticolinérgicos, antidepresivos, estabilizadores, benzodiacepinas, antipsicóticos orales, antipsicóticos depot, medicación somática, otros), historial de ingresos, historial de visitas psiquiátricas (ambulatorias y a urgencias), puntuación en escala EEAG\* y PANSS\*\*.

3 meses después de la primera inyección: tratamiento (anticolinérgicos, antidepresivos, estabilizadores, benzodiacepinas, antipsicóticos orales, antipsicóticos depot, medicación somática, otros), historial de ingresos, historial de visitas psiquiátricas (ambulatorias y a urgencias), puntuación en escala EEAG y PANSS.

Seguimiento entre 3 meses-1 año de la primera inyección: tratamiento (anticolinérgicos, antidepresivos, estabilizadores, benzodiacepinas, antipsicóticos orales, antipsicóticos depot, medicación somática, otros), historial de ingresos, historial de visitas psiquiátricas (ambulatorias y a urgencias), puntuación en escala EEAG y PANSS.

\*EEAG: Elaborada por la American Psychiatric Association (APA). Evalúa el nivel de funcionamiento de los enfermos mentales. Presenta un único ítem. La actividad global, la satisfacción en múltiples actividades, que se puntúa en una escala de 0 a 100.

\*\*PANSS: Se considera un test útil para valorar severidad de síntomas y monitorización de respuesta al tratamiento. Consta de 30 ítems que se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo). Está compuesto por 4 subescalas.

## **3.6 PROCEDIMIENTO.**

Los datos para realizar este estudio se obtuvieron a partir de una base de datos anonimizada con la ayuda de los psiquiatras del hospital Álvaro Cunqueiro que recogiese las variables más relevantes para el estudio.

Para la obtención de los datos se procedió a la búsqueda en el IANUS de las variables a estudiar de cada paciente.

En primer lugar, se comprobó de la lista inicial de los pacientes si éstos cumplían los criterios de inclusión y no cumplían ninguno de exclusión. Si el paciente cumplía los criterios

de inclusión y no presentaba ninguno de exclusión, se incluía en la base de datos del estudio. En caso de que alguno presentara algún criterio de exclusión, se desestimaba del estudio.

Una vez aplicadas las medidas anteriores al grupo de pacientes a estudio se comenzó a la recogida de las variables de interés y el consiguiente análisis de los datos recogidos.

A cada paciente se le asignó un número de tal manera que no fuese posible identificarlos, logrando así anonimizar la muestra. De esta manera la persona encargada de analizar los datos no podría saber la identidad de los pacientes.

### **3.7 ANÁLISIS DE DATOS.**

Para el análisis de datos se empleó el programa estadístico SPSS para Windows versión 20.0 y se realizó un primer estudio de estadística descriptiva de todas las variables consideradas.

Se han utilizado diversas pruebas estadísticas. Por un lado, para comparar dos medias en muestras independientes y variables cuantitativas se ha utilizado el test T de Student. Como alternativa en test no paramétricos se ha usado el test U de Mann-Whitney. Para comparar medias entre tres o más grupos se ha recurrido al test ANOVA.

También se ha utilizado el test Chi-cuadrado para comparar porcentajes en caso de trabajar con variables categóricas. El nivel de significación es  $p < 0,05$ .

### **3.8 PROTECCIÓN DE DATOS, CONFIDENCIALIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.**

Todo el equipo investigador se compromete a cumplir los principios de la Declaración de Helsinki para los estudios médicos con pacientes, y la Ley Orgánica de Protección de Datos y de garantía de los derechos digitales 3/2018, de 5 de diciembre, así como lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril), manteniéndose la confidencialidad y seguridad de los datos obtenidos en la elaboración del estudio.

### **3.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

El tamaño muestral es bastante reducido, lo que dificulta encontrar relaciones significativas a partir de los datos, y además no asegura que la muestra sea representativa de la población, lo que disminuye la validez externa del estudio.

Otra de las limitaciones es la dificultad de recoger datos en pacientes con bajo número de asistencia a las citas programadas y también en aquellos a seguimiento en el ámbito privado, datos a los cuales no tenemos acceso.



## 4 RESULTADOS

Para llevar a cabo el estudio, se hizo una selección de la muestra a través de los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el apartado de Material y Métodos. Un total de 35 sujetos fueron seleccionados, de los cuales 15 sujetos fueron eliminados de la muestra por encontrarse en alguna de las siguientes circunstancias: no tener un diagnóstico de esquizofrenia, haber comenzado el tratamiento más tarde de la fecha límite propuesta y no otorgar adecuadamente su consentimiento informado.

La muestra final quedó integrada por 20 pacientes con el diagnóstico de Esquizofrenia (DSM-V, APA 2013). Las características sociodemográficas analizadas fueron las que se citan con mayor frecuencia en las investigaciones revisadas: “edad”, “sexo” y “situación laboral” (49), además de “estado civil” y “nivel de estudios” (**Tabla I**).

	Muestra con Esquizofrenia	Sig.
N	20	
EDAD	43,55±7,19	
SEXO		
Hombres	16 (80%)	
Mujeres	4 (20%)	p = 0,001
SIT. LABORAL		
Estudiante	0 (0%)	
Trabaja	1 (5%)	
Desempleado	0 (0%)	
Inactivo por enfermedad	19 (95%)	p = 0,001

**Tabla I. Características sociodemográficas de la muestra de estudio.**

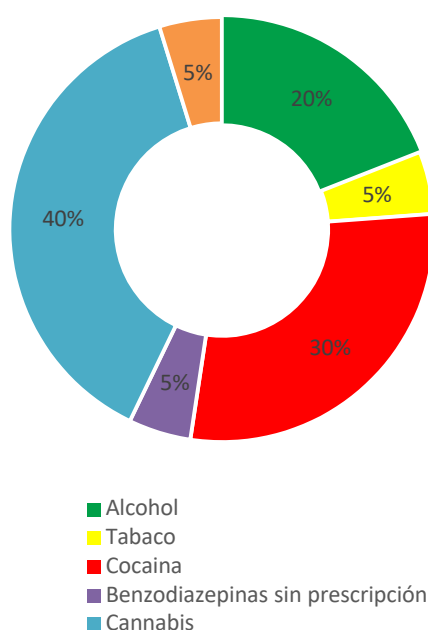
Como podemos observar en la **Tabla I**, el total de los pacientes con esquizofrenia fueron tratados en el área sanitaria de Vigo: 16 hombres (80%) y 4 mujeres (20%) con una edad media de 43,6 ( $\pm 7,19$ ). La edad mínima fue 32 y la máxima 57, siendo la moda 42 (20%).

La mayoría de los pacientes se encontraban en situación de incapacidad, con jubilación, es decir, inactivos por enfermedad (95%), a excepción de uno de los pacientes reclutados que se encuentra activo laboralmente. Concretamente ese paciente es el de menor edad de la muestra (32 años). Las diferencias tanto en relación con el Sexo como la Situación laboral resultaron estadísticamente significativas.

La muestra no es homogénea en términos sociodemográficos y estas características serán tenidas en cuenta a la hora de la interpretación de los resultados de las variables a estudio.

En cuanto a las características clínicas, el grupo de estudio presenta una duración media de su enfermedad de 12,15 ( $\pm 4,67$ ) años. La duración mínima de evolución ha sido de 3 años y la máxima de 15 años, la moda 13 años.

Por otro lado, el consumo de tóxicos estuvo presente en el 50% de los pacientes. De mayor a menor consumo en la muestra de estudio, la sustancia de mayor consumo fue el cannabis (40%), seguido de la cocaína (30%) y el alcohol (20%). Un 5% de los pacientes consumen benzodiazepinas sin prescripción médica y otro 5% estimulantes sin prescripción. Por último, resulta llamativo que sólo el 5% de la muestra afirma consumir tabaco (**Figura 1**).



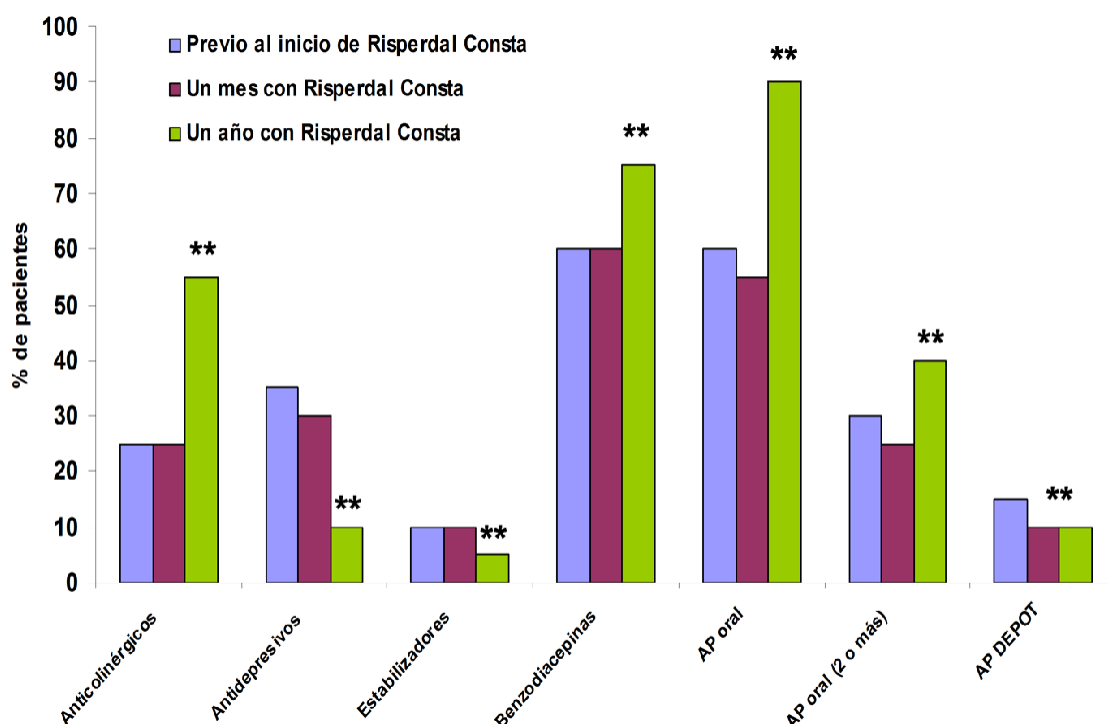
**Figura 1. Distribución del consumo de tóxicos en la muestra de estudio.**

El porcentaje de pacientes a tratamiento con antipsicóticos (orales o inyectables), previo al inicio de Risperdal Consta, fue del 75%. Todos los sujetos incluidos tenían antecedentes de tratamiento previo con uno o más antipsicóticos y otros psicofármacos. Una vez iniciado el tratamiento con Risperdal Consta el porcentaje de pacientes con antipsicóticos, orales y/o depot, incrementa hasta alcanzar el 100%. La razón no es atribuible al inicio del antipsicótico depot, sino a que se produce un aumento de la prescripción de antipsicóticos orales, que pasa del 60% al 90% ( $p<0.01$ ).

Incluso, aumentando el porcentaje de pacientes con dos o más antipsicóticos orales asociados a Risperdal inyectable (10% más;  $p<0.05$ ).

Algo similar puede observarse en otros psicofármacos utilizados para el manejo de la esquizofrenia, el porcentaje de anticolinérgicos aumenta en un 20% ( $p<0.01$ ) y los benzodiazepinas en un 15% ( $p<0.01$ ).

Por el contrario, si se observa una reducción en el uso de antidepresivos (5% menos;  $p<0.01$ ) y estabilizadores (25% menos;  $p<0.01$ ) (**Figura 2**).



**Figura 2.** Comparativa de la distribución del tratamiento psicofarmacológico en la muestra de estudio previo al inicio, al mes y al año con Risperdal Consta.

Respecto a la evaluación comparativa sobre el uso de recursos, el coste y la rentabilidad del tratamiento de Risperdal Consta frente a los antipsicóticos orales, los resultados muestran que se produce una disminución estadísticamente significativa en el número de ingresos ( $p<0.05$ ), las visitas a urgencias ( $p<0.01$ ) y el número de visitas ambulatorias ( $p<0.01$ ), lo que indica que la elección de una formulación inyectable, como la risperidona inyectable, permite disminuir el gasto que supone la enfermedad de la esquizofrenia para la salud pública.

El número de ingresos fue de 18 durante el periodo basal de tratamiento con antipsicóticos orales, y se redujo en más del 25% (5 ingresos) al año de tratamiento con la opción inyectable. El número de visitas a urgencias fue de 65 en el periodo basal y se redujo en un 40% (26 ingresos). Y, el número de visitas ambulatorias fue de 81 en el periodo basal y se redujo en un 50% al año de inicio del depot (**Figura 3**).

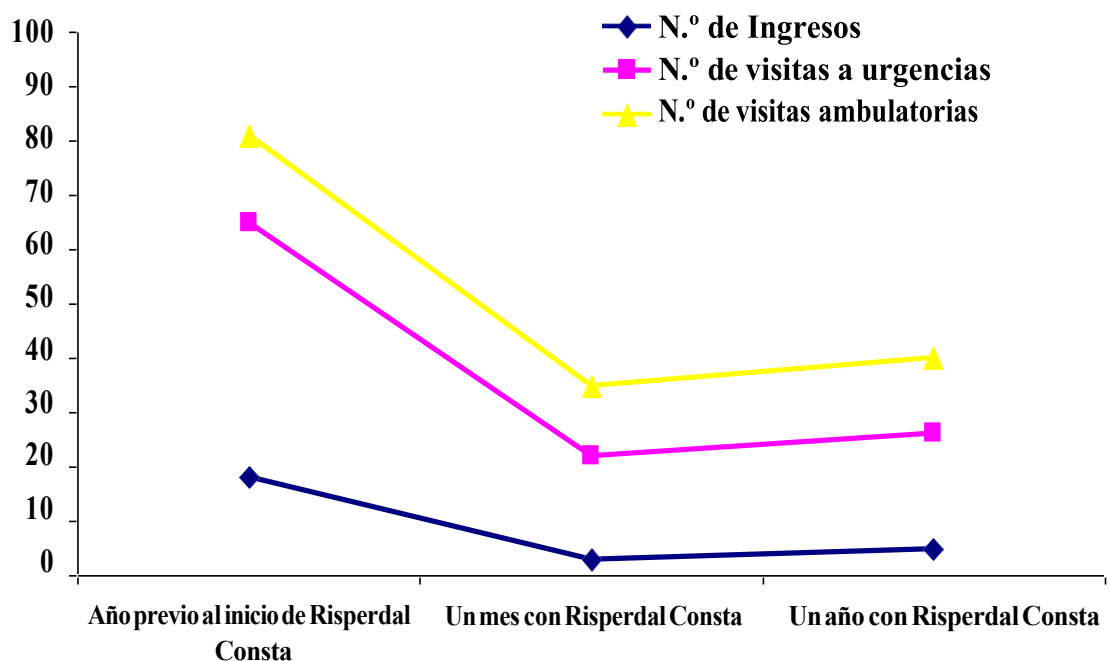


Figura 3. Evaluación comparativa del uso de recursos asistenciales en la muestra de estudio previo al inicio, al mes y al año con Risperdal Consta.

La experiencia de eventos adversos fue variable entre los periodos temporales de tratamiento. Un mayor número de pacientes, estadísticamente significativo ( $p<0.05$ ) experimentaron síntomas extrapiramidales (20%), torpeza (30%) y somnolencia (5%), en el periodo basal que en el periodo de tratamiento con risperidona inyectable (10%, 5%, y 0%, respectivamente). Por el contrario, en el primer mes tras instaurar Risperdal Consta se registraron dos efectos secundarios que no estaban presentes en el periodo basal: hiperprolactinemia (20%) y aumento de peso (60%); siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ).

Después de un año con Risperdal Consta, el número de pacientes con hiperprolactinemia se redujo hasta el 0%, regresando al estado basal. Sin embargo, el problema del aumento de peso se ha mantenido en un 20% de los casos. Otros efectos secundarios como la disfunción sexual (25%), los mareos y la fatiga (10%) y la sialorrea y la visión borrosa (0%) se mantuvieron en los mismos porcentajes.

Porcentajes	Previo al inicio de Risperdal Consta	Un mes con Risperdal Consta	Un año con Risperdal Consta
Mareos	1	2	0
Sialorrea	0	0	0
Visión borrosa	0	0	0
Hiperprolactinemia	0	4	0
Disfunción sexual	6	5	5
S. Extrapiramidales	4	2	0
Torpeza	6	1	0
Somnolencia	3	0	0
Aumento de peso	5	12	8
Fatiga	3	2	1

**Tabla II. Efectos adversos asociados al tratamiento antipsicótico.**

Podemos apreciar que tanto los síntomas extrapiramidales como la torpeza y la somnolencia están presentes al inicio del tratamiento del Risperdal Consta, vemos como de manera significativa esta sintomatología va disminuyendo pasado un mes del inicio del tratamiento hasta finalizado el primer año que desaparecen por completo.

También es importante mencionar otros factores como son la hiperprolactinemia y el aumento de peso que de manera brusca a tan solo un mes del inicio del tratamiento aumentan considerablemente llegando por un lado a remitir en el caso de la hiperprolactinemia al año del tratamiento mientras que el aumento de peso se sostiene con respecto al inicio con un ligero repunte al primer mes de tratamiento.

Por otro lado, los mareos desaparecen tras un año de tratamiento. La fatiga disminuye notablemente. Por último, la sialorrea y la visión borrosa se mantienen ausentes desde el inicio. Además, en el conjunto de la muestra se detectó una disminución significativa de los síntomas esquizofrénicos evaluados por medio de las puntuaciones totales y subescalas de la escala PANSS (**Figura 4**).

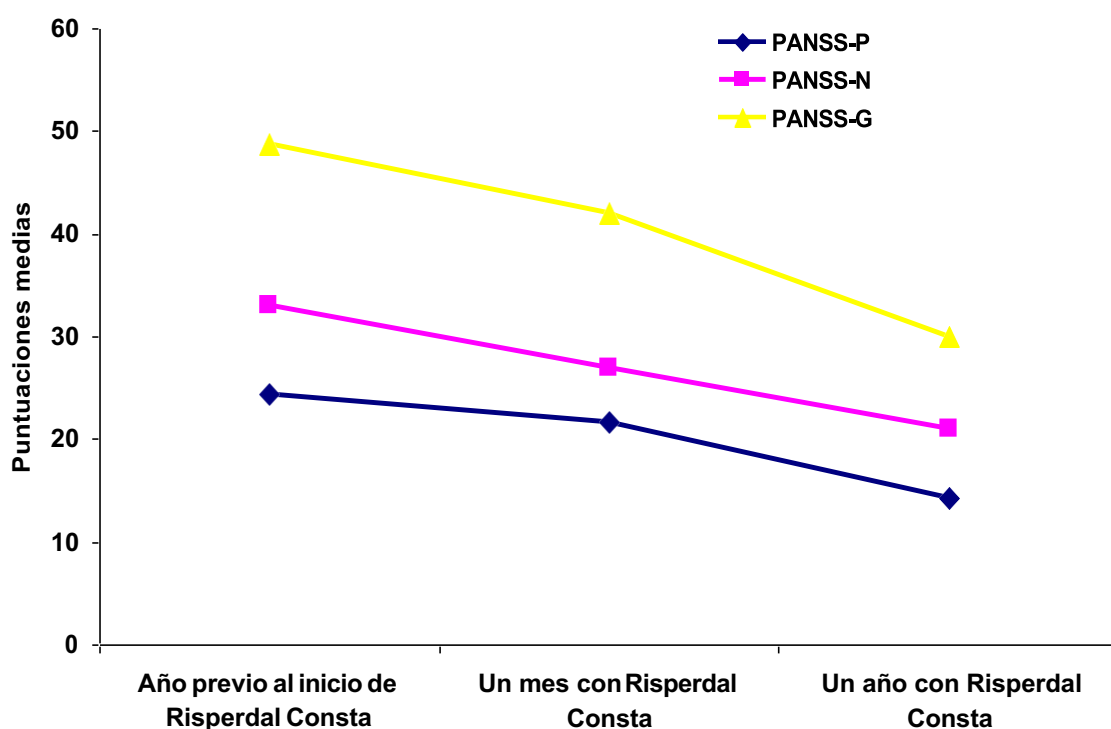


Figura 4. Puntuaciones medias en la escala.

Como se observa en la **Figura 4**, las puntuaciones medias de la subescala positiva PANSS disminuyeron significativamente desde el año previo al inicio del inyectable hasta el mes 1 con Risperdal Consta ( $24,35 \pm 7,59$  vs  $21,68 \pm 6,55$ ;  $p < 0.05$ ) y de un mes al año ( $21,68 \pm 6,55$  vs  $14,34 \pm 6,01$ ;  $p < 0.05$ ).

Del mismo modo, se detectó una reducción de las puntuaciones medias de la subescala negativa PANNS tanto de el año previo hasta el mes 1 con Risperdal Consta ( $33,06 \pm 9,14$  frente a  $27,22 \pm 7,96$ ;  $p < 0.05$ ) como de el mes 1 al año (a  $27,22 \pm 7,96$  frente a  $21,48 \pm 7,66$ ;  $p < 0.05$ ). Las puntuaciones medias generales disminuyeron significativamente de  $48,76 \pm 11,57$  a  $42,00 \pm 9,25$  ( $p < 0.05$ ) y de  $42,00 \pm 9,25$  a  $30,10 \pm 6,88$  ( $p < 0.05$ ).

Así mismo, se produjo una disminución estadísticamente significativa de las puntuaciones medias de la EEAG desde el punto basal al inicio de Risperdal Consta ( $34,30 \pm 6,20$  vs  $40,13 \pm 7,91$ ;  $p < 0.05$ ) y desde el mes 1 al año con la formulación inyectable ( $40,13 \pm 7,91$  vs  $62,47 \pm 10,52$ ;  $p < 0.01$ ) (**Figura 5**).

La gravedad de la enfermedad disminuye. La mayoría de las puntuaciones asignadas a los pacientes después de un año con Risperdal Consta correspondían al rango 61-70 que indica algunos síntomas leves o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.

Por el contrario, en periodo basal la mayoría de las puntuaciones correspondían al rango 31- 40 que indica una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (p. ej.,

el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o alteraciones importantes en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p. ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela).

La mejoría clínica se mantiene después de un año en los pacientes en seguimiento.

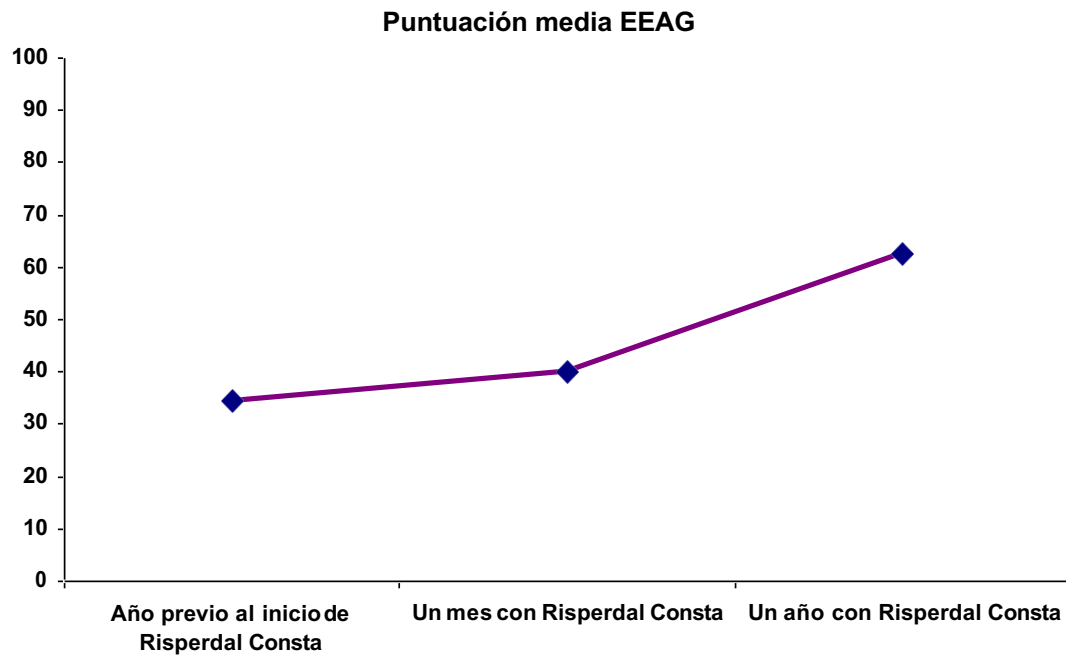


Figura 5. Puntuación media en la Escala de Evaluación de la Actividad Global.

Por último, cabe destacar que la mayoría de los pacientes presentan un elevado grado de satisfacción con la nueva formulación y una mejora de la calidad de vida.

## 5 DISCUSIÓN

Los objetivos principales que se persiguen en el tratamiento de la esquizofrenia son reducir la frecuencia y gravedad de los episodios psicóticos, mejorar la sintomatología negativa, mejorando la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes, y facilitar la integración sociolaboral y familiar del paciente esquizofrénico. El diagnóstico precoz y la adherencia al tratamiento son elementos clave para mejorar el pronóstico de pacientes con esquizofrenia (50).

Así mismo, la esquizofrenia es un trastorno extremadamente costoso, debido al elevado precio de los fármacos antipsicóticos, las recaídas y hospitalizaciones por falta de adherencia al tratamiento, y por la pérdida de funcionalidad de los pacientes que requiere un apoyo rehabilitador psicosocial de por vida. La elección del tratamiento más adecuado a cada caso particular puede asegurar el éxito y, por tanto, la reducción de los gastos económicos y el desgaste de la enfermedad (51)(52) (53).

Según las guías de práctica clínica del el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE), (54)el tratamiento de la esquizofrenia debería tener en cuenta la eficacia (la capacidad de una intervención para obtener el resultado deseado en condiciones ideales), efectividad (el grado en que se obtiene el efecto deseado bajo condiciones o entornos de práctica clínica habitual) y eficiencia (valor de la intervención en relación con su costo para el paciente y la sociedad)(55–62).

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia incluyen el uso de antipsicóticos atípicos de larga duración como estrategia de primera línea. Numerosos ensayos clínicos bien controlados realizados hasta el momento indican que los antipsicóticos inyectables son alternativas de tratamiento efectivas monoterapéuticas (63–67).

Nuestra experiencia clínica nos induce a introducir esta medicación desde la hospitalización para asegurar la supervisión posterior en el medio ambulatorio. Sin embargo, no tenemos registros que nos retroalimenten con datos objetivos sobre la efectividad y eficiencia de los antipsicóticos inyectables en nuestra área sanitaria.

Con este trabajo intentamos conocer como está funcionando el uso de Risperdal Consta en nuestra población. Se estudió una muestra de pacientes de edad media algo elevada ( $43,55 \pm 7,19$ ), probablemente debido a que la mayoría se trataba de pacientes crónicos o que presentaban una descompensación de su patología. La distribución por sexos y situación laboral es la esperable en una muestra de pacientes esquizofrénicos, con predominio de varones jubilados por incapacidad (68,69).

Alrededor del 50% consumían algún tipo de tóxico, como ocurre en otras poblaciones. En la esquizofrenia se supone una predisposición a los trastornos por abuso de sustancias hasta 5 veces mayor respecto a la población general (70) .



Sin embargo, la realidad clínica es que los antipsicóticos inyectables de acción prolongada a menudo se usan junto con los antipsicóticos orales para el tratamiento de la esquizofrenia, a pesar de las recomendaciones de las guías clínicas (71).

En cuanto a los tratamientos previos al cambio a risperidona inyectable, la mayoría de los pacientes (alrededor del 75%) estaba en tratamiento con combinados de 2 antipsicóticos o más a dosis terapéuticas. No obstante, la politerapia era muy frecuente y las benzodiacepinas eran el tratamiento más frecuentemente utilizado.

Al final del estudio, el 95% de los pacientes continuaba con el tratamiento, y sólo un paciente abandonó la medicación por iniciativa propia. En cuanto a la reducción de la politerapia, se encontró que desde el inicio del tratamiento con risperidona inyectable fue posible reducir algunos tratamientos asociados (principalmente antidepresivos y estabilizadores del ánimo). Sin embargo, no se puede demostrar que disminuya de la misma manera la frecuencia de combinaciones de antipsicóticos, ya que no se encuentran diferencias significativas en el número de antipsicóticos utilizados. Tampoco se reduce el uso de benzodiacepinas, y anticolinérgicos. Hay que tener en cuenta que la risperidona inyectable se cuantificó como tratamiento principal.

Se produjo una reducción estadísticamente significativa en el número medio de ingresos hospitalarios, las visitas a urgencias y las visitas ambulatorias.

La mejoría clínica aparece reflejada en la disminución de la puntuación media de la escala PANSS y la EEAG. La mejoría de la gravedad clínica se mantiene si se la compara con las puntuaciones al año de tratamiento, lo que permite constatar que dicha mejoría se mantiene estable al menos durante el período analizado. La mejoría podría ser especialmente relevante en pacientes con trastornos por abusos de sustancias. Estos pacientes constituyen un grupo de mayor riesgo de incumplimiento terapéutico, en el que el aumento del grado de supervisión y asegurar el cumplimiento de la medicación puede ser determinante (72–76).

También hay que resaltar, los efectos secundarios asociados a los antipsicóticos que pueden ser la razón principal para el abandono del tratamiento farmacológico. Los síntomas extrapiramidales (20%), la torpeza (30%) y la somnolencia (5%), se redujeron tras el inicio de la risperidona inyectable, pero la hiperprolactinemia (20%) y, sobre todo, el aumento de peso (60%) fueron efectos adversos que coincidieron en la misma línea temporal del inicio de Risperdal Consta.

La hiperprolactinemia por antipsicóticos se produce por el bloqueo de los receptores D2 de dopamina que, en las células hipofisarias, provoca la pérdida del factor inhibitorio sobre la secreción de prolactina. Esto explica que los antipsicóticos con un mayor índice de ocupación de los receptores D2 tengan mayor capacidad para provocar elevaciones de mayor intensidad y más frecuentemente. Principalmente asociada a la risperidona y del metabolito 9-hidroxi-metabolito paliperidona (77–79).

La Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y Sociedad Española de Psiquiatría señala las siguientes recomendaciones para disminuir los niveles de prolactina asociada a los antipsicóticos: disminuir la dosis del antipsicótico actual, añadir aripiprazol (capaz de disminuir los niveles de prolactina plasmáticos), cambiar el antipsicótico actual por un antipsicótico

“ahorrador” de prolactina (aripiprazol, olanzapina, quetiapina o clozapina), añadir un agonista D2 o añadir terapia con anticonceptivos hormonales (80–83).

Las manifestaciones clínicas de esta alteración hormonal pueden aparecer tanto a corto, medio como a largo plazo. A corto plazo afecta a la función gonadal, sexual y a la mama. A largo plazo, aparecen complicaciones como osteoporosis. Todo ello puede repercutir sobre la adherencia terapéutica suponiendo un riesgo para la salud y funcionalidad de los pacientes.

El síndrome metabólico es uno de los efectos más preocupantes en pacientes que reciben tratamiento antipsicótico, especialmente los denominados de segunda generación (84).

El metaanálisis desarrollado por Mitchell y cols. (2013) mostró que la tasa general de síndrome metabólico en pacientes adultos con esquizofrenia y trastornos relacionados fue del 27,9%. Esto parece corresponder con lo que nosotros podemos observar en nuestra muestra antes del inicio de tratamiento con risperidona inyectable (25%), sin embargo, en el primer mes de tratamiento con risperdal nuestro porcentaje aumenta hasta el 60% y se estabiliza en el 40% al año (84).

Por último, hay que resaltar que el nivel de satisfacción se relaciona con la risperidona inyectable desde el inicio del tratamiento.

Hay que tener en cuenta que hay algunas deficiencias metodológicas que limitan las conclusiones: en primer lugar, se trata de un estudio no experimental, realizado en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, el estudio no ha sido diseñado específicamente para evaluar las variables analizadas, lo que puede generar sesgos metodológicos, y por tanto los resultados deben interpretarse con cautela.

Sería ideal llevar a cabo un estudio cualitativo de cada paciente y no cuantitativo en grupo, para conocer realmente como de beneficioso ha resultado el cambio a Risperdal Consta.

## 6 CONCLUSIONES

Del análisis y evaluación de los resultados del estudio podemos concluir lo siguiente:

-El Risperdal Consta permite disminuir el gasto sanitario que supone la esquizofrenia puesto que se produce un descenso estadísticamente significativo en el número de ingresos, las visitas a urgencias y el número de visitas ambulatorias.

-El Risperdal Consta es un fármaco bien tolerado por la gran mayoría de pacientes logrando una buena adherencia a la medicación y por tanto un mejor pronóstico.

-La risperidona inyectable puede lograr reducir el uso concomitante con otros fármacos asociados como los antidepresivos y estabilizadores del ánimo.

-En cuanto a los efectos secundarios no hay diferencias clínicas entre el antipsicótico oral e inyectable (47).

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Royal College of Psychiatrists. Mental health and the economic downturn - National Priorities and NHS Solutions (Occasional Paper OP70). 2009.
2. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría - 8th Edition [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/introduccion-a-la-psicopatologia-y-la-psiquiatria/vallejo-ruiloba/978-84-458-2584-6>
3. Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JTR, Farh KH, Holmans PA, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–7.
4. Pino O, Guílera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia. Vol. 42, *Actas Espanolas de Psiquiatria*. STM Editores S.A; 2014.
5. Fatemi SH FT. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. 2009.
6. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: Update 2012. Vol. 17, *Molecular Psychiatry*. 2012 Dec.
7. Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, et al. A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological psychiatry* [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2020 Apr 30];49(6):473–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257233>
8. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 1999 Feb 25;340(8):603–8.
9. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 1995;167(DEC.):786–93.
10. Zornberg GL, Buka SL, Tsuang MT. At issue: The problem of obstetrical complications and schizophrenia [Internet]. Vol. 26, *Schizophrenia Bulletin*. DHHS Public Health Service; 2000 [cited 2020 Mar 25]. p. 249–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10885627>
11. Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling L. Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2001 Aug 1;51(1):93–102.
12. Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste D v. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* [Internet]. 2001 Jan [cited 2020 Mar 26];58(1):24–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146755>
13. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. In: *Schizophrenia Research*. 2005. p. 27–34.
14. Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O’Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent- onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1999 Sep;156(9):1342–8.

15. Mathieson I, Munafò MR, Flint J. Meta-analysis indicates that common variants at the DISC1 locus are not associated with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2012 Jun;17(6):634–41.
16. Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S, et al. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2003 Jun 16;8(5):485–7.
17. Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, et al. Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *American Journal of Human Genetics* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2020 Mar 26];72(1):185–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474144>
18. Blackwood DHR, Fordyce A, Walker MT, st. Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and Affective Disorders—Cosegregation with a Translocation at Chromosome 1q42 That Directly Disrupts Brain-Expressed Genes: Clinical and P300 Findings in a Family. *The American Journal of Human Genetics* [Internet]. 2001 Aug 6 [cited 2020 Apr 30];69(2):428–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000292970761088X>
19. Fan JB, Zhang CS, Gu NF, Li XW, Sun WW, Wang HY, et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: A large-scale association study plus meta-analysis. *Biological Psychiatry*. 2005 Jan 15;57(2):139–44.
20. Mirnics K, Lewis DA. Genes and subtypes of schizophrenia. Vol. 7, *Trends in Molecular Medicine*. Elsevier Ltd; 2001. p. 281–3.
21. Lips ES, Cornelisse LN, Toonen RF, Min JL, Hultman CM, Holmans PA, et al. Functional gene group analysis identifies synaptic gene groups as risk factor for schizophrenia. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Mar 26];17(10):996–1006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931320>
22. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: A systematic review with meta-analysis [Internet]. Vol. 16, *Molecular Psychiatry*. 2011 [cited 2020 Mar 26]. p. 960–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20733577>
23. Sun J, Han L, Zhao Z. Gene- and evidence-based candidate gene selection for schizophrenia and gene feature analysis. *Artificial Intelligence in Medicine* [Internet]. 2010 Feb [cited 2020 Mar 26];48(2–3):99–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19944577>
24. Bassett AS, Chow EWC, O’neill S, Brzustowicz LM. Genetic Insights Into the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article-abstract/27/3/417/1835109>
25. Wicks S, Hjern A, Gunnell D, Lewis G, Dalman C. Social adversity in childhood and the risk of developing psychosis: A national cohort study. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2005 Sep [cited 2020 Mar 26];162(9):1652–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135624>
26. Hambrecht M, Häfner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry* [Internet]. 1996 Dec 1 [cited 2020 Mar 26];40(11):1155–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931919>

27. Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L, et al. The Stress Cascade and Schizophrenia: Etiology and Onset. In: Schizophrenia Bulletin. DHHS Public Health Service; 2003. p. 671–92.
28. Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. neurodevelopment or neurodegeneration: Review of theories of schizophrenia Neurodesarrollo o neurodegeneración: Revisión sobre las teorías de la esquizofrenia. Vol. 42, Psicosis Actas Esp Psiquiatr. 2014.
29. Dragos Inta ULSB, M-LAGP. Microglia Activation and Schizophrenia: Lessons From the Effects of Minocycline on Postnatal Neurogenesis, Neuronal Survival and Synaptic Pruning. 2017.
30. Carlos Ayala Grosso. Hipofunción de los receptores de NMDA inducida por el maleato de dizocilpina (MK801). Modulación de calpaínas y el metabolismo de aminoácidos neurotransmisores [Internet]. Revista Facultad de Farmacia. 2009 [cited 2020 Apr 30]. p. vol 72. Available from: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ff/article/view/147](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff/article/view/147)
31. Worl Health Organization (2000). Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10: clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. 2000.
32. Diagnóstico M, Estadístico Y, Mentales DT. DSM-5 [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://psychiatryonline.org>.
33. Touriño R, Acosta FJ, Giráldez A, Álvarez J, M<sup>a</sup> González J, Abelleira C, et al. (No Title) [Internet]. Vol. 46, Actas Esp Psiquiatr. 2018 [cited 2020 Mar 26]. Available from: <http://www.R-project.org/>
34. Donald T. Stuss GW. Cognitive Neurorehabilitation. 1999.
35. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, di Pace C, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: An update. Vol. 13, EXCLI Journal. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors; 2014. p. 1163–91.
36. Bermejo JC, Rodicio SG. Typical antipsychotics. Atypical antipsychotics. FMC Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria. 2007 Dec 1;14(10):637–47.
37. Ficha técnica Risperdal Consta 25mg. [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65213/FT\\_65213](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65213/FT_65213).
38. M<sup>a</sup> Teresa Martínez Ros. Tratamiento en la Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos con Medicamentos Antipsicóticos Atípicos Inyectables de Acción Prolongada (Depot). 2017 Feb.
39. Lobo O. Nuevos antipsicóticos [Internet]. Vol. 25, Inf Ter Sist Nac Salud. 2001 [cited 2020 Mar 26]. Available from: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>
40. Muñoz OH, Vargas-Rodríguez LJ, Benavidez-Jiménez HA, Vega-Sepúlveda AC. Síndrome neuroléptico maligno inducido por risperidona y facilitado por sepsis de origen urinario: clínica y fisiopatología. Revista de Neuro-Psiquiatria. 2019 Dec 20;82(4):293–7.
41. Michael D Jibson MP. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects [Internet]. UpToDate. [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects>
42. Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, Rossignol M, Benichou J, Falissard B, et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS). Schizophrenia Research [Internet]. 2012 Feb 30 [cited 2020 Mar

- 25];134(2–3):187–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996411005573>
43. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophrenia Research* [Internet]. 2011 Apr [cited 2020 Mar 25];127(1–3):83–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257294>
44. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Mar 25];168(6):603–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362741>
45. Keith SJ, Kane JM. Partial Compliance and Patient Consequences in Schizophrenia: Our Patients Can Do Better. Vol. 64, *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc.; 2003. p. 1308–15.
46. Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. Vol. 67, *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006. p. 3–8.
47. Fernández Sánchez A, Pinto-Meza A, Maria Haro J. Comparación de la eficacia de las formas farmacéuticas de liberación retardada (depot) y las orales de los antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España para pacientes diagnosticados de esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2009 Mar 1;2(1):5–28.
48. María Fernández Rodríguez J, Isabel Iglesias Carbajo A, Miguel Brea Corral J, Cárcaba Fernández V, Fernández Díaz J, Fernández Martínez R, et al. Guía con recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia en el adulto.
49. Byrne P. Managing the acute psychotic episode. Vol. 334, *British Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2007. p. 686–92.
50. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 May 16;
51. Julio Bobes García Jerónimo Saiz Ruiz C. Impacto social de la esquizofrenia.
52. Juan Oliva Moreno IAR. Cuidados informales asociados a la limitación de la autonomía en personas con esquizofrenia [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4830079>
53. Methods for the development of NICE public health guidance (third edition). 2012.
54. Crespo-Facorro B, Bernardo M, Argimon JM, Arrojo M, Bravo-Ortiz MF, Cabrera-Cifuentes A, et al. Eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento multidimensional de la esquizofrenia: proyecto Rethinking. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2017 Jan 1;10(1):4–20.
55. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: Double-blind, randomised, non-inferiority study. *British Journal of Psychiatry*. 2014;205(2):135–44.
56. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Johnson BR, Forbes RA, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with

schizophrenia: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(5):617–24.

57. Ishigooka J, Nakamura J, Fujii Y, Iwata N, Kishimoto T, Iyo M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. *Schizophrenia Research*. 2015 Feb 1;161(2–3):421–8.

58. Potkin SG, Raoufinia A, Mallikaarjun S, Bricmont P, Peters-Strickland T, Kasper W, et al. Safety and tolerability of once monthly aripiprazole treatment initiation in adults with schizophrenia stabilized on selected atypical oral antipsychotics other than aripiprazole. *Current Medical Research and Opinion*. 2013 Oct;29(10):1241–51.

59. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, Hertel P, Eramo A, Jin N, et al. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: Findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2014 Nov 1;75(11):1254–60.

60. Wolfgang Fleischhacker W, Sanchez R, Johnson B, Jin N, Forbes RA, McQuade R, et al. Long-term safety and tolerability of aripiprazole once-monthly in maintenance treatment of patients with schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*. 2013 Jul;28(4):171–6.

61. Kane JM, Sanchez R, Zhao J, Duca AR, Johnson BR, McQuade RD, et al. Hospitalisation rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly for the management of schizophrenia. *Journal of Medical Economics*. 2013 Jul;16(7):917–25.

62. Kahn RS, Giannopoulou A. The safety, efficacy and tolerability of Abilify Maintena for the treatment of schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2015 Sep 2;15(9):969–81.

63. McGrath J SSCDWJ. A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*.

64. Prevalence of schizophrenia and related disorders in Malaga (Spain): results using multiple clinical databases. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25315825>

65. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. Vol. 30, *Psychiatric Clinics of North America*. NIH Public Access; 2007. p. 323–38.

66. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. Vol. 2, *PLoS Medicine*. 2005. p. 0413–33.

67. Alvarez E BMRM. Welcome to the real world. *Actas españolas Psiquiatria*. 2006;213–5.

68. Bhalla IP, Stefanovics EA, Rosenheck RA. Mental health multimorbidity and poor quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2018 Nov 1;201:39–45.

69. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, McGee M, et al. Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE study. *Psychiatric Services*. 2006;57(8):1110–6.

70. Aggarwal NK, Sernyak MJ, Rosenheck RA. Prevalence of concomitant oral antipsychotic drug use among patients treated with long-acting, intramuscular, antipsychotic medications. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012 Jun;32(3):323–8.



71. Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders, Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. The Journal of clinical psychiatry [Internet]. 2003 [cited 2020 Apr 27];64 Suppl 1:5–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14640142>
72. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. Vol. 9, Revista de Psiquiatría y Salud Mental. Ediciones Doyma, S.L.; 2016. p. 158–73.
73. Peuskens J, Pani L, Detraux J, de Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review. CNS Drugs. 2014;28(5):421–53.
74. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management. Vol. 64, Drugs. 2004. p. 2291–314.
75. Lee MS, Song HC, An H, Yang J, Ko YH, Jung IK, et al. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: Eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2010 Feb;64(1):19–27.
76. Crespo-Facorro B, Ortiz-Garcia de la Foz V, Suarez-Pinilla P, Valdizan EM, Pérez-Iglesias R, Amado-Señaris JA, et al. Effects of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone on plasma prolactin levels in individuals with first episode nonaffective psychosis: Analysis of a randomized open-label 1 year study. Schizophrenia Research. 2017 Nov 1;189:134–41.
77. Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Álamo C, Bobes J. Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Revista de Psiquiatría y Salud Mental. 2011 Jul 1;4(3):150–68.
78. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. Endocrinología y Nutrición. 2013 Jun 1;60(6):308–19.
79. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, et al. Current diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. Vol. 54, Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2016. p. 111–21.
80. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari A v., Hines P, L'Italien GJ. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. American Journal of Psychiatry. 2006;163(10):1821–5.
81. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: A randomized, double-blind 52-week comparison. American Journal of Psychiatry. 2007;164(7):1050–60.
82. Pramothini P, Khadhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. Vol. 17, Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2010. p. 460–6.
83. Kagal UA, Torgal SS, Patil NM, Malleshappa A. Prevalence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients receiving second-generation antipsychotic agents-A cross-sectional study. Journal of Pharmacy Practice. 2012;25(3):368–73.

84. Alex J Mitchell. Is the Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities Increased in Early Schizophrenia? A Comparative Meta-Analysis of First Episode, Untreated and Treated Patients [Internet]. [cited 2020 Jun 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22927670/>